

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 87108532.0

51 Int. Cl.4: **A61L 25/00**

22 Anmeldetag: 12.06.87

30 Priorität: 20.06.86 DE 3620685

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
07.01.88 Patentblatt 88/01

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

71 Anmelder: Henkel Kommanditgesellschaft auf
Aktien
Postfach 1100 Henkelstrasse 67
D-4000 Düsseldorf-Holthausen(DE)

72 Erfinder: Bartnik, Friedhelm, Dr.
Melanchthonstr. 11
D-4000 Düsseldorf(DE)
Erfinder: Hachmann, Klaus, Dr.
Am Eichelkamp 14
D-4010 Hilden(DE)
Erfinder: Lintner, Karl, Dr.
Kühlwetterstr. 10
D-4000 Düsseldorf(DE)
Erfinder: Pittermann, Wolfgang, Dr.
Schwarzbachstr. 33
D-4000 Düsseldorf(DE)
Erfinder: Ritter, Wolfgang, Dr.
Am Bandenfeld 74
D-5657 Haan(DE)

54 Neue Mittel zur Abdeckung unverletzter und/oder verletzter Bereiche menschlicher oder tierischer Haut.

57 Die Erfindung betrifft die Verwendung von fließfähigen bis festen oligomeren Estern der Milchsäure und/oder Glykolsäure und ihren dermatologisch verträglichen Derivaten als resorbierbarer Träger und/oder Filmbildner in Mitteln zur Abdeckung unverletzter und/oder verletzter Bereiche menschlicher oder tierischer Haut.

EP 0 250 994 A2

"Neue Mittel zur Abdeckung unverletzter und/oder verletzter Bereiche menschlicher oder tierischer Haut"

Die Erfindung betrifft neue fließfähige bis feste Mittel zur Abdeckung von unverletzten und/oder verletzten Hautpartien auf Basis eines körpervertäglichen Trägermaterials. Die Erfindung ist insbesondere gekennzeichnet durch die Verwendung bestimmt ausgewählter oligomere Kondensationsprodukte niederer Hydroxycarbonsäuren, die dieses Trägermaterial verkörpern und dabei in der Anwendung der erfindungs-
 5 gemäß zusammengestellten Zubereitungen die verschiedenartigsten Funktionen übernehmen können. Die Oligomerprodukte können nicht nur die Konsistenz der Mittel bestimmen, ihre Mitverwendung und Anpassung an den jeweiligen Anwendungszweck ermöglicht die Herstellung von dünnflüssigen, über salbenartig pastöse, wachartige und schließlich bis hin zu festen Zubereitungen. Die oligomeren Trägermaterialien können dabei in der Anwendung auf der Haut als geschlossener Filmbildner oder auch in der Form von
 10 Pulvern bzw. luftigen Pudern erscheinen. Übereinstimmend zeichnen sich alle diese Materialien durch ihre hohe Körpervertäglichkeit und durch ihre Körperresorbierbarkeit aus. Die erfindungsgemäß eingesetzten Oligomertypen werden über Stoffwechselvorgänge des Körpers abgebaut und verwertet. Die Erfindung ermöglicht dabei aber insbesondere eine gezielte Einflußnahme über die Permanenz der auf die Hautpartien aufgetragenen oligomeren Trägerstoffe, d. h. über den Zeitraum der Wahrnehmbarkeit dieser Materialien an der Hautoberfläche. Es gelingt insbesondere in Abstimmung mit der Resorptionsfähigkeit der jeweils
 15 betroffenen Hautpartien gezielt beispielsweise salbenartig pastöse Zubereitungen herzustellen, die als dünner Aufstrich auf eine Hautpartie aufgebracht, für einen vorbestimmten Zeitraum - beispielsweise 10 - 15 Stunden - auf der Hautoberfläche verbleiben, bzw. wahrnehmbar sind, bevor sie in das Innere des Hautgefüges weggeschlagen sind. Die neuen oligomeren Komponenten eignen sich damit ganz allgemein als Trägermaterialien für die Anwendung von Wirkstoffen auf der Haut, sei es z.B. im Bereich der Kosmetik, der Pharmakologie oder der Desinfektion. Die Oligomermaterialien können dabei zur Fixierung von Wirkstoffen für vorbestimmte Zeiträume auf Hautpartien eingesetzt werden, sie können aber selber auch wichtige Funktionen beispielsweise in der Wundversorgung oder in der kosmetischen Versorgung unverletzter
 20 Hautpartien übernehmen.

Es ist bekannt, daß hochpolymere Ester ausgewählter niederer Hydroxycarbonsäuren und zwar insbesondere der Milchsäure hohe Körpervertäglichkeit besitzen und in der Operationstechnik beispielsweise als körpervertägliches und körperresorbierbares Fadenmaterial eingesetzt werden. Im Laufe von Wochen bzw. Monaten werden diese hochpolymeren Lactide abgebaut und schließlich über den Körperstoffwechsel aus dem Körper ausgeschwemmt. Auch die Implantation vorgeformter Feststoffteile aus Polymilchsäure hohen
 30 Molekulargewichts in den menschlichen und/oder tierischen Körper ist intensiv untersucht worden und der sich meist über Monate erstreckende Abbau dieser Implantate im Körpergeschehen erfolgt ohne nachhaltige Störung des betroffenen Organismus.

Die Lehre der vorliegenden Erfindung geht von der Überlegung aus, die pharmakologische Unbedenklichkeit solcher ausgewählter Polyester und die Fähigkeit des lebenden Organismus zur Resorption durch
 35 körpereigene Abbauvorgänge an dieser Substanzklasse in einem Bereich des Molekulargewichts der hier betroffenen Ester auszunutzen, der weit unter dem bisher hierfür benutzter Materialien liegt. Die Erfindung will insbesondere körperresorbierbare Produkte mit einem Konsistenzspektrum von dünnflüssig über pastös, wachartig bis hin zu Feststoffen einsetzen und dabei diese körpervertäglichen und körperresorbierbaren Oligoester in vielfältiger Weise als Trägermaterial - das aber durchaus aber auch eine
 40 eigene Funktion in der Anwendung besitzen kann - verwerten.

Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend in einer ersten Ausführungsform die Verwendung von fließfähigen bis festen oligomeren Estern der Milchsäure und/oder der Glykolsäure und/oder ihren dermatologisch vertäglichen Derivaten als resorbierbarer Träger und/oder Filmbildner in Mitteln zur
 45 Abdeckung unverletzter und/oder verletzter Bereiche menschlich oder tierischer Haut. Die erfindungsgemäßen Oligomeren zeichnen sich dabei durch einen mittleren Oligomerisationsgrad der gewählten Oxycarbonsäuren bis zu etwa 100 und vorzugsweise bis zu etwa 50 aus, wobei ein mittlerer Oligomerisationsgrad bis zu etwa 35 Einheiten der gewählten Hydroxycarbonsäure unter Berücksichtigung der im folgenden geschilderten weiteren Kombinationsmöglichkeiten der Oligomeren mit körpervertäglichen anderen Komponenten bereits ein befriedigendes Konsistenzspektrum von dünnflüssig bis hin zu fest
 50 ermöglicht. Wie die nachfolgenden Beispiele zeigen, sind in charakteristischen Oligomerderivaten Oligomerisationsgrade schon bis zu 25 und insbesondere im Bereich von etwa 2 bzw. etwa 3 bis 25 geeignet, einerseits dünnflüssige Öle, ebenso aber salbenartig pastöse bzw. cremearartige Massen, andererseits bis hin zu festen harten, zu Pulvern aufarbeitbaren Stoffen zu ermöglichen.

Glykolsäure und Milchsäure sind bekanntlich niedere Hydroxycarbonsäuren, die im gesunden Stoffwechselgeschehen des lebenden Organismus auftreten und vom Körper verarbeitet bzw. ausgeschieden werden können. Die Milchsäure kann dabei in Form ihres Racemats oder auch in Form ihrer optischen Antipoden - hier insbesondere in Form der im natürlichen Stoffwechselgeschehen auftretenden 1-
 5 Form - oder als beliebige Gemische der optischen Antipoden Verwendung finden.

Oligomere bzw. Polymere der Hydroxycarbonsäuren weisen an sich auf Grund der Monomerstruktur ebenso wie die Monomeren einen Restgehalt an freien Hydroxylgruppen und freien Carboxylgruppen auf. Für die Erfindung kann insbesondere das Vorhandensein freier Carboxylgruppen eine beträchtliche Rolle spielen. Vorliegende freie Carboxylgruppen führen bei der Anwendung erfindungsgemäßer Behandlungsmittel auf Wundbereiche, insbesondere noch blutende frische Wunden zu einer Blut-Koagulation und damit
 10 gegebenenfalls zu einer erwünschten Wundversorgung. Das Vorliegen freier Carboxylgruppen kann andererseits auch den pH-Wert der Massen in den dermatologisch häufig erwünschten schwach sauren Bereich verschieben, sodaß auch bei der Anwendung der neuen Mittel auf der unverletzten Haut mittels freier Carboxylgruppen durchaus erwünschte Effekte ausgelöst werden können. Auf der anderen Seite wird aber
 15 in zahlreichen Anwendungsfällen bewußt auf das Vorliegen insbesondere freier Carboxylgruppen verzichtet werden.

Für diesen Fall und ganz allgemein für die Derivatisierung der Oligomeren der erfindungsgemäßen Art bieten sich die beiden Ester bildenden Gruppen der Monomeren bzw. der Oligomeren an, d. h. die Hydroxylgruppe einerseits und die Carboxylgruppe andererseits. Beide reaktiven Stellen sind zur Ausbil-
 20 dung einfacher chemischer Abwandlungen geeignet, wobei hier wieder solchen Derivaten besondere Bedeutung zukommt, die die erwünschte Körperverträglichkeit und/oder Resorbierbarkeit der Materialien durch den Stoffwechsel nicht beeinträchtigen. Im Gegenteil kann durch die Mitverwendung körpervertäglicher Reaktanten wichtiger Einfluß auf die eingangs geschilderte Möglichkeit der Steuerung der Permanenz des Materials auf der Hautoberfläche genommen werden. Für die Derivatisierung der
 25 Oligomeren bietet sich insbesondere die Veresterung mit hydroxylgruppenhaltigen bzw. carboxylgruppenhaltigen Reaktanten an, die die geschilderten Voraussetzungen insbesondere die Körperverträglichkeit erfüllen.

Die oligomeren Milchsäure-und/oder Glykolsäureester können dementsprechend mit ein-und/oder multifunktionellen Alkoholen und/oder mit ein-und/oder multifunktionellen Carbonsäuren verknüpft sein. Im
 30 Falle der alkoholischen Verknüpfung eignen sich in bevorzugten Ausführungsformen entsprechende Ester mit Alkoholen mit bis zu 4, insbesondere mit bis zu 3 Hydroxylgruppen, wobei hier einerseits einwertige Alkohole besondere Bedeutung besitzen können, andererseits zwei-und insbesondere dreiwertigen Glyceride, die unter Mitverwendung der erfindungsgemäßen Glykolsäure-und/oder Milchsäureoligomeren zu
 35 außerordentlich vielgestaltigen und hochinteressanten Produkten bzw. Produkteigenschaften führen. Auf dem Gebiet der Mitverwendung von Carbonsäuren können einerseits physiologisch verträgliche Carbonsäuren, hier insbesondere Monocarbonsäuren interessant sein, aber auch polyfunktionelle Carbonsäuren, beispielsweise Di-oder Tricarbonsäuren führen zu interessanten und physiologisch unbedenklichen Oligomerderivaten für vielgestaltige Anwendungszwecke.

Die Herstellung der oligomeren Hydroxycarbonsäuren bzw. ihrer Derivate erfolgt in an sich bekannter Weise. Oligomere der Glykolsäure und/oder Milchsäure ohne Mitverwendung von weiteren Reaktanten können beispielsweise durch bekannte Kondensation der monomeren und/oder dimeren Ausgangsmaterialien - beispielsweise des aus zwei Milchsäureresten gebildeten Lactids - hergestellt werden. Die Polykondensationsreaktion wird dabei üblicherweise durch Erhitzen des Einsatzmaterials auf eine Temperatur
 45 oberhalb seines Schmelzpunktes in Gegenwart von Katalysatoren, beispielsweise in Gegenwart mehrwertiger Metalloxide oder ihrer Verbindungen unter wasserfreien Bedingungen in einer Inertgasatmosphäre durchgeführt. Geeignete Katalysatoren sind beispielsweise Zinnoxid oder Zinnsalze wie Zinncarbonat, basisches Zinncarbonat, Zinndiethyl, Aluminium-, Titan-, Magnesium-, Barium-und/oder Bleiverbindungen. Menge und Art des verwendeten Katalysators bestimmen die Verfahrenstemperatur und die Dauer der
 50 Umsetzung. Es kann zweckmäßig sein, das Reaktionsgemisch während der Polymerisation zu rühren, damit eine möglichst homogene Reaktion bzw. Reaktionsmischung sichergestellt sind. Die Umsetzung kann mehrstufig durchgeführt werden derart, daß in mehrstufiger Temperaturführung und/oder unter mehrstufigen Druckbedingungen gearbeitet wird, wobei beispielsweise zu Anfang der Reaktion bei Normaldruck und im Verlauf der fortschreitenden Reaktion unter verringerten Drucken gearbeitet wird. Die Polykondensationstemperatur wird bis zum gewünschten mittleren Oligomerisationsgrad vorangetrieben. Das Reaktionsprodukt kann dann in üblicher Weise von mitverwendeten Katalysatoranteilen befreit werden, sofern diese
 55 Katalysatoren Bedenken bei der Anwendung der Oligomerprodukte auf der Haut veranlassen.

In wichtigen Ausführungsformen der Erfindung werden neben und/oder an Stelle freier Hydroxycarbonsäuren deren reaktionsfähige Derivate insbesondere deren Ester mit niederen Alkoholen eingesetzt. So kann sowohl die Glykolsäure wie die Milchsäure beispielsweise in Form ihrer Ester mit Monoalkoholen mit 1-3 C-Atomen insbesondere als Ethylester Verwendung finden. Auf dem Gebiet der monofunktionellen Alkohole als Co-Reaktanten kann andererseits aber besondere Bedeutung auch gerade längerkettigen Monoalkoholen zukommen, die sich beispielsweise der Gruppe der sogenannten Fettalkohole zuordnen lassen, d.h. Alkohole der Kohlenstoffzahl 8 - 22 und insbesondere 10 - 18 sind. Sie können dabei natürlichen und/oder synthetischen Ursprungs sein. Für die Körperverträglichkeit dieser Co-Reaktanten gelten die allgemeinen Erkenntnisse zu diesen Verbindungen. Sie werden im allgemeinen problemlos in den Stoffwechsel des Körpers einbezogen. Gehärtete längerkettige Alkohole beispielsweise von der Art des Talgalkohols sind befähigt, bestimmte Eigenschaftsparameter bezüglich Konsistenz und/ oder bezüglich Permanenz des oligomeren Reaktionsproduktes auf der Haut einzustellen bzw. auszulösen. Insbesondere längerkettige Alkohole können sowohl gesättigt wie auch ungesättigt sein und gegebenenfalls pharmakologisch unbedenkliche funktionelle Gruppen bzw. Substituenten aufweisen.

Dabei können solche monofunktionellen Alkohole als Starterkomponenten verwendet werden und mit den Hydroxycarbonsäuren als solchen oder mit ihren reaktionsfähigen Derivaten beispielsweise ihren Estern mit niederen Alkoholen zur Umsetzung gebracht werden.

Bei der Verwendung von polyfunktionellen Alkoholen kommen insbesondere niedere polyfunktionelle Alkohole als Co-Reaktanten in Betracht. Zu nennen sind hier beispielsweise Ethylenglykol, Glycerin und Trimethylolpropan. Sowohl dem Ethylenglykol als insbesondere auch dem Glycerin kommen besondere Bedeutung zu. Es leuchtet sofort ein, daß das Glycerin ein besonders geeigneter Co-Reaktant ist, der die Möglichkeit eröffnet, oligomersubstituierte Mono-, Di- und/oder Triglyceride mit den verschiedenartigsten Eigenschaften bezüglich Konsistenz und Permanenz auf der Haut zur Verfügung zu stellen. Die im folgenden an Hand solcher Glyceride erörterten Gesetzmäßigkeiten gelten sinngemäß für die Anwendung auf andere polyfunktionelle Alkohole, so daß aus Gründen der rationellen Erfindungsbeschreibung auf die getrennte Erörterung vergleichbarer Erfindungselemente verzichtet wird.

Fette bzw. Fettstoffe aus der Natur oder aus synthetischen Herstellungsverfahren sind in der Regel Triglyceride aus der Umsetzung von Glycerin und Monocarbonsäuren. Modifizierte Fettstoffe können dabei durch partielle Spaltung von Triglyceriden bzw. durch partielle Veresterung von Glycerin mit einem Unterschluß an Monocarbonsäuren im Sinne der Monoglyceride bzw. Diglyceride erhalten werden. Durch den Einbau oligomerer Bausteine der Glykolsäure und/oder der Milchsäure in Glyceridbindung und insbesondere durch Einbau der oligomeren Strukturelemente in Fette bzw. Partialfette natürlichen und/oder synthetischen Ursprungs gelingt die Herstellung erfindungsgemäß geeigneter Trägersubstanzen in einer Palette nahezu unbeschränkter Breite. Es können ölige Substanzen bis hin zu Hartfetten ausgebildet werden. Besonders interessant kann der Bereich noch streichbarer viskos salbenartiger Substanzen bis hin zu berührungstrockenen, beispielsweise mehr wachsartigen Produkten sein. Ausgangspunkt können dabei natürliche Fette und/oder Öle sein, die lediglich durch Einkondensation von Milchsäure und/oder Glykolsäure zu den oligomermodifizierten Trägersubstanzen der Erfindung umgewandelt werden. Hier liegen dann also komplexe Mischester vor, die neben dem polyfunktionellen Alkohol und den oligomeren Hydroxycarbonsäurestruktureinheiten die ursprünglichen Monocarbonsäuren des eingesetzten Triglycerids aufweisen. Über die Beschaffenheit der Carbonsäuren höherer Kohlenstoffzahl - wie sie beispielsweise in natürlichen Ölen, Fetten und/oder Wachsen vorkommen - kann wiederum Einfluß auf das Beschaffenheitsbild des Oligomereinheiten enthaltenden Kondensationsproduktes genommen werden, so daß sich hier in weitestem Umfang Möglichkeiten auftun, die Konsistenz durch Vorgabe der Struktur des komplexen Polyesterproduktes vorherzubestimmen. Gleichzeitig damit ist es aber auch möglich, die Verweildauer der Masse auf der Haut, d.h. ihre Permanenz, dem jeweils gewünschten Anwendungszweck anzupassen. Eine normale beispielsweise in der Kosmetik oder in der Dermatologie eingesetzte Fettcreme ist inner halb eines vergleichsweise kurzen Zeitraumes von beispielsweise 15 - 30 Minuten von der Haut derart aufgenommen, daß äußerlich ein zusammenhängender Fettfilm nicht mehr feststellbar ist. Das kann erwünscht sein. Es gibt aber zahlreiche Anwendungszwecke, in denen es umgekehrt erwünscht wäre, eine vergleichsweise lang dauernde Permanenz des Fettfilmes sicherzustellen, gleichzeitig aber die Gewißheit zu haben, daß nach einer vorbestimmbaren Zeit von beispielsweise 10 - 20 Stunden das Substrat dann doch von der Haut aufgenommen ist. Als Beispiel sei hier nur die Fixierung von Wirkstoffen auf der Haut genannt, wobei im Rahmen der Kosmetik pflegende, regenerierende und/oder desinfizierende Wirkstoffe und im medizinischen Anwendungsfall desinfizierende und/oder wundversorgende Wirkstoffe im Vordergrund ste-

hen, während in der pharmakologischen Anwendung der über einen längeren Zeitraum wirksame Auftrag pharmakologischer Wirkstoffe erwünscht sein kann. Die Erfindung eröffnet hier neue Möglichkeiten zum gezielten Einsatz beliebiger Wirkstoffe auf unverletzten und/oder verletzten Hautbereichen an Mensch und Tier.

- 5 Als besonders interessantes Einsatzgebiet neben den zuletzt geschilderten pastösen salbenartigen Massen sei ein anderes Beispiel herausgegriffen: Für die Wundversorgung im Bereich der Selbstmedikation, aber auch im ärztlichen bzw. klinischen Bereich kann Wundpuder ein hoher Stellenwert zukommen. Tatsächlich existieren zahlreiche Feststoffpuder, die aber oft nur beschränkt anwendungsfähig sind. Das ist immer dann der Fall, wenn das puderbildende Feststoffmaterial nicht körperresorbierbar ist, so daß Puderpartikel den Heilungsprozeß stören bzw. im Laufe des Heilungsprozesses vom Körper wieder ausgestoßen werden müssen. Wundpuder unter Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien erfüllen demgegenüber die Voraussetzung in idealer Weise, momentan den gewünschten Verschuß der Wunde bei gleichzeitiger Atmungsfähigkeit zu ermöglichen, die Aufsaugung des Exudates zu bewirken und den Granulationsprozeß zu beschleunigen. Hier kann insbesondere die Variante der Erfindung wirksam sein, in der im oligomeren Träger freie Carboxylgruppen mitverwendet werden. Beim Auftrag eines solchen Puders auf die offene Wunde bildet sich unter Mitwirkung der Wundflüssigkeit eine Art künstlichen Schorfs, der den natürlichen Granulations- und Wundheilungsprozeß nicht stört.

- Für die Mitverwendung von Carbonsäuren als Co-Reaktanten gelten analoge Überlegungen, wie sie zu den mono- und/oder polyfunktionellen Alkoholen gemacht worden sind. Aus der Struktur der die Oligomeren bildenden Hydroxycarbonsäuren und ihrer prinzipiell gegebenen Möglichkeit sowohl über die Carboxylgruppe wie über ihre Hydroxylgruppe Esterbindungen auszubilden, ist das verständlich.

- Geeignete Monocarbonsäuren liegen dementsprechend beispielsweise im Bereich bis etwa C22, vorzugsweise im Bereich bis etwa C18, wobei natürlichen und/oder synthetischen gesättigten oder olefinisch ungesättigten Carbonsäuren im Bereich von etwa C10 - C18 besondere Bedeutung zukommen kann. Grundsätzlich sind aber auch niedere Monocarbonsäuren geeignet, sofern nicht dermatologische und/oder andere pharmakologische Bedenken entgegenstehen.

- Entsprechende Überlegungen gelten für das Gebiet der Mitverwendung von Polycarbonsäuren, insbesondere Di- und/oder Tricarbonsäuren, wobei hier insbesondere entsprechende niedere Carbonsäuren mit insgesamt bis zu 10, vorzugsweise mit bis zu 6 C-Atomen besondere Bedeutung zukommen kann.

- 30 Durch gemeinsame Verwendung von polyfunktionellen und monofunktionellen Reaktanten auf der Seite der Alkohole und/oder der Carbonsäuren gelingt der Aufbau vergleichsweise komplexer Kondensationsprodukte, die sich erfindungsgemäß aber stets durch die Gegenwart oligomerer Milchsäure- und/oder Glykolsäureeinheiten auszeichnen, wobei diesen Oligomereinheiten - im Zusammenwirken mit den anderen bestimmt ausgesuchten Co-Reaktanten - tragende Bedeutung zukommt.

- 35 Zur Einstellung insbesondere der Feststoffkonsistenz kann erfindungsgemäß von einem weiteren Prinzip Gebrauch gemacht werden: Die in den oligomeren Reaktionsprodukten gegebenenfalls vorliegenden freien Carboxylgruppen können in ihre Salze umgewandelt werden. Hierzu werden bekannte pharmakologisch unbedenkliche Basen verwendet.

- Die Ausgestaltung der letztlich zum Einsatz kommenden Wirkstoffgemische umfaßt das breite Gebiet der Versorgung gesunder, kranker und/oder verletzter Haut bzw. der medikamentösen Einwirkung auf den Organismus durch die Haut an Mensch und Tier. Dementsprechend breit gestreut sind die Möglichkeiten der Abmischung und Zubereitung von fertigen Wirkstoffgemischen unter Mitverwendung der erfindungsgemäßen Oligomerkomponenten. Für das erfindungsgemäß betroffene Gebiet der Hautversorgung ist von besonderem Vorteil, daß die oligomeren Reaktionsprodukte durch Maskierung aller funktionellen Gruppen gewissermaßen zu Neutralkörpern umgewandelt sein können, so daß ihre Abmischung mit beliebigen Wirkstoff- oder sonstigen Hilfskomponenten keine Schwierigkeiten bereitet. Auf der anderen Seite liegt besonderer Vorteil darin, daß spätestens bei dem hydrolytischen Angriff an der oligomeren Strukturin situ beschränkte Mengen freier Carboxylgruppen gebildet werden, die den pH-Wert der Hautoberfläche auf den an sich gewünschten schwach sauren Bereich absenken können. Wie bereits angegeben besteht zusätzlich die Möglichkeit der Mitverwendung freier Carboxylgruppen von Anfang an und damit die Auslösung gezielter Effekte insbesondere einer blutstillenden Koagulation.

- Die Verträglichkeit der erfindungsgemäßen Oligomeren mit üblichen hautpflegenden Komponenten oder Hilfsmitteln, die in vergleichbaren Präparaten eingesetzt werden, ist gut. So können übliche Lösungs- und/oder Emulgiermittel zur Herstellung von Flüssigpräparaten eingesetzt werden, die dann beispielsweise als Spray oder als Flüssiglotion zur Verwendung kommen. Emulgierte Wirkstoffkonzentrate unter Mitverwendung der erfindungsgemäßen filmbildenden Trägersubstanzen können zur Applikation mit Wasser verdünnt und dann aufgetragen werden. Die Abmischung mit öligen oder salbenförmig pastösen üblichen Hautbehandlungs- bzw. Schutzmitteln ist bei Einsatz angepaßter Oligomersubstrate problemlos

möglich. Durch die Mitverwendung der erfindungsgemäßen Oligomersubstrate kann dann aber beispielsweise die Permanenz des eingesetzten Stoffgemisches auf der Haut gezielt variiert, insbesondere verlängert werden. Pulverförmige bzw. puderförmige Aufbereitungen erfindungsgemäßer Oligomerkomponenten können mit anderen in der Haut- bzw. Wundversorgung eingesetzten puderförmigen Komponenten abgemischt werden, um bestimmte gewünschte Effekte zu verstärken, beispielsweise um die saugende Wirkung der Puderauflage gegenüber Sekret oder die Filmbildungstendenz zum Verschuß gegen das Eindringen von Krankheitskeimen zu verstärken.

Aus dem großen Bereich der Anwendbarkeit erfindungsgemäßer Wirkstoffgemische seien hier lediglich beispielhaft genannt: Kosmetika mit ihrem breiten Bereich pflegender, regenerierender oder rein ornamenteller Zusatzstoffe. Das Gebiet präventiv-medizinischer Schutzstoffe beispielsweise im Bereich der Kinderpflege, insbesondere Salben und/oder Puder, der Schutzsalben etwa gegen verstärkte UV-Einstrahlung mit erfindungsgemäß verlängerter Permanenz auf der Haut. Das große Gebiet der Desinfektion von unverletzter und/oder verletzter Haut einschließlich der Schleimhaut sowie schließlich das Gebiet der Applikation pharmakologischer Wirkstoffe durch die Haut mit verzögerter Freigabe der Aktivstoffe.

Erfindungsgemäß wird es möglich, sehr spezifische Anforderungen zu erfüllen, die mit bisher bekannten Mitteln nicht vergleichbar befriedigt werden konnten. Als Beispiel sei hier das Gebiet der Kuh-Euter-Desinfektion genannt: Die Präventiv-Desinfektion des Kuh-Euters fordert die Fixierung von Desinfektionsmitteln an den Zitzen und insbesondere im Bereich des Strichkanals für den Zeitraum von etwa 10 - 12 Stunden. Bei zweimaligem Melken pro Tag soll dann aber zum Zeitpunkt des Melkvorganges kein merklicher Rückstand des Desinfektionsmittels und/oder der zusammen damit eingesetzten Hilfs- und Trägerstoffe vorliegen. Bis heute ist in der Praxis eine nachhaltige Desinfektion des Euter-Bereiches entweder nur für einen kurzen Zeitraum von beispielsweise 2 - 3 Stunden möglich oder aber es müssen solche Hilfs- und Trägerstoffe eingesetzt werden, deren Permanenz weit oberhalb des gewünschten Zeitraumes von 10 - 12 Stunden liegt. So ist der Versuch gemacht worden, durch die Ausbildung von Filmen mittels Polymerverbindungen den länger dauernden Schutz gegen das Eindringen von Krankheitskeimen sicherzustellen. Damit stellt sich dann aber beim nächsten Melkvorgang die Aufgabe, zunächst den Zitzenbereich sorgfältig zu reinigen, andernfalls gelangen Reste der Polymerverbindung und damit Desinfektionsmittel in die Milch und verunreinigen diese. Erfindungsgemäß wird es erstmalig möglich, durch Einstellung der Permanenz des Trägerstoffes auf den gewünschten Zeitraum von 10 - 12 Stunden die einfache und sichere Applikation üblicher Desinfektionsmittel in erfindungsgemäßen Trägern zu verwirklichen, wobei sich ein schützender Film ausbildet, der zum Zeitpunkt des nächsten Melkvorganges - aber eben auch erst dann vom Eutergewebe aufgenommen ist und damit beim nächsten Melkvorgang nicht mehr störend in Erscheinung tritt.

Die erfindungsgemäßen Mittel zur Abdeckung von unverletzten und/oder verletzten Hautpartien können das Oligomersegmente enthaltende Trägermaterial in Mengen von etwa 5 bis nahezu 100 % enthalten, wobei auch schon die Applikation in Abwesenheit sonstiger Hilfsstoffe - d.h. die Anwendung der reinen Oligomersubstanz - interessant sein kann. Die Menge der jeweils zugesetzten Wirkstoffe richtet sich nach den allgemeinen Forderungen des betroffenen Sachgebietes. Stark desinfizierende Wirkstoffe - beispielsweise keimtötende antibiotische und/oder sulfonamidhaltige Wirkstoffe - können schon in geringsten Konzentrationen von 0,1 - 1 Gew.-% hohe Wirkung entfalten, andere Desinfektionsmittel beispielsweise solche oxidierender oder nicht-oxidierender Art wie Wasserstoffperoxid, Harnstoffperhydrat, Benzoylperoxid, Glucoseoxidase, Milchsäure, PVP-Jod, Chlorhexidin, quartäre Ammoniumverbindungen, Undecylensäureamide, Lysozym, Oxoferin und dergleichen können gewünschtenfalls in größeren Mengen mitverwendet werden. Beispiele für pflegende und/oder heilende Wirkstoffe sind etwa Vitamin E, Vitamin C, Allantoin, Propolis, Pantothenylalkohol, Melissa officinalis, Oxoferin und dergleichen. In puderförmigen Zubereitungen können als zusätzlich sekretsaugende Komponenten Saccharin, d-Lactose aber auch anorganische Puderkomponenten wie Aerosil, Zinkoxid und dergleichen mitverwendet werden. Geeignete Lösungsmittel zur Herstellung von Flüssigzubereitungen sind insbesondere niedere Alkohole, beispielsweise Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, Propylenglykol, Glycerin und dergleichen.

Beispiele

Die nachfolgenden Beispiele schildern zunächst die Herstellung einer Mehrzahl von oligomeren Hydroxycarbonsäurederivaten mit der zugehörigen physikalischen Zustandsbeschreibung. Dabei sind diese Arbeiten unterteilt in die nachfolgenden 5 Stoffklassen:

1. Umsetzungsprodukte von Di- und Triolen mit Hydroxycarbonsäurederivaten
 - a) Ethylenglykol/Glycerin x Glykolsäure

- b) Ethylenglykol/Glycerin x Milchsäure
 - c) Ethylenglykol/Glycerin x Milchsäureethylester
 - d) Ethylenglykol/Glycerin x Glykolsäure/Milchsäureethylester
 - e) Ethylenglykol/Glycerin x Lactid
- 5 2. Umsetzungsprodukte von monofunktionellen Alkoholen mit Hydroxycarbonsäurederivaten
- a) Monoalkohol x Glykolsäure
 - b) Monoalkohol x Milchsäure
 - c) Monoalkohol x Milchsäureethylester
 - d) Monoalkohol x Lactid
- 10 3. Umsetzungsprodukte von Dicarbonsäuren mit Hydroxycarbonsäuren
- a) Adipinsäure x Glykolsäure
4. Umsetzungsprodukte von Glycerin mit Hydroxycarbonsäuren und Fettsäuren
- a) Glycerin x Glykolsäure x Fettsäure
 - b) Glycerin x Milchsäure x Fettsäure
 - c) Glycerin x Glykolsäure/Milchsäure x Fettsäure
- 15 5. Umsetzungsprodukte von Mono- und Difettsäureglyceriden mit Lactid
- a) Glycerinmonoester x Lactid
 - b) Glycerindilester x Lactid.

20

1. Umsetzungsprodukte von Di- und Triolen mit Hydroxycarbonsäurederivaten

- a) Ethylenglykol/Glycerin x Glykolsäure

Herstellvorschrift:

- 25 In einem Dreihalskolben mit Rührer und Destillationsbrücke werden Glykolsäure und Ethylenglykol bzw. Glycerin vorgelegt. Unter Stickstoff wird schnell auf 150 °C und dann im Verlauf von 6 Stunden von 150 auf 200 °C hochgeheizt. Dabei spaltet sich bereits der größte Anteil des Reaktionswassers, der den Umsatz der Esterkondensation anzeigt, ab. Man läßt den Ansatz auf etwa 150 °C abkühlen, evakuiert vorsichtig auf 10 Torr und vervollständigt den Umsatz bei 200 °C und 10 Torr. Nach 30 Minuten wird das Produkt bei ca.
- 30 150 °C heiß abgefüllt. Die Zusammensetzung der Ansätze und die Oligomereigenschaften sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

35

40

45

50

55

Tabelle 1

Umsetzungsprodukte aus Ethylenglykol / Glycerin und Glykolsäure

Beispiel	Di-, Triol	Molverhältnis Glykolsäure/ Di- bzw. Triol	Molekular- gewicht (theor.)	Viskosität	Farbe
1	Ethylen- glykol	3 : 1	236	flüssig-viskos	farblos
2	"	4 : 1	294	viskos	gelblich
3	"	6 : 1	410	pastenartig	weiß
4	Glycerin	3 : 1	266	hochviskos	gelblich
5	"	6 : 1	440	hochviskos, pastenartig	gelblich

1. b) Ethylenglykol/Glycerin x Milchsäure

Herstellvorschrift:

Die in der Tabelle 2 angegebenen Mengen Milchsäure und Ethylenglykol wurden in einer Laborrührapparatur mit Destillationsbrücke unter Stickstoff innerhalb 2 - 4 Stunden langsam auf 210 - 220 °C aufgeheizt. Dabei destillierte das Reaktionswasser und gleichzeitig das Wasser aus der Milchsäure (90

%ig in H₂O) über.

Um die Reaktion zu vervollständigen, wurde anschließend auf ca. 150 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur 30 Minuten lang Wasserstrahlvakuum angelegt. Zur Reinigung des Produktes kühlte man auf ca. 90 °C und versetzte mit Bleicherde Tonsil LFF 80 (5 % bezogen auf Milchsäure), ließ 30 Minuten
5 rühren und saugte dann den Ansatz über eine Heißdampfnutsche mit Filterhilfsmittel ab. Es wurde heiß abgefüllt.

Als Katalysator wurde Fascat 2001 (0,5 % bezogen auf Milchsäure) eingesetzt.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 2

Umsetzungsprodukte aus Ethylenglykol / Glycerin mit Milchsäure

Bei- spiel	Di-, Triol	Molverhältnis Milchsäure/ Diol	Molekular- gewicht (theor.)	Oil-Zahl gemessen	Viskosität	Farbe
6	Ethylen- glykol	3	278	343	leicht viskos	hellgelb, klar
7	"	24	1793	80	hochviskos	gelb, klar

1. c) Ethylenglykol/Glycerin x Milchsäureethylester

Herstellvorschrift:

In einer wie unter 1. a) beschriebenen Apparatur wurden der Di-bzw. Triol und Milchsäureethylester vorgelegt, viermal evakuiert, jeweils mit Stickstoff belüftet und anschließend unter schwachem N_2 -Strom bis auf 160 °C Badtemperatur aufgeheizt. Bei ca. 60 °C Sumpftemperatur wurden pro Mol Milchsäureethylester 340 mg einer 30 gew.-%igen Lösung von $NaOCH_3$ in Methanol hinzugegeben. Danach heizte man langsam weiter auf, bis bei ca. 190 °C Badtemperatur (ca. 150 °C Sumpftemperatur) erstmals Ethanol überdestillierte. Die Badtemperatur wurde allmählich bis auf 230 °C erhöht. Als kein Ethanol mehr überdestillierte, ließ man das Reaktionsgemisch abkühlen und evakuierte dann durch Wasserstrahlvakuum. Man heizte wieder langsam bis 150 °C auf und destillierte so das restliche Ethanol im Wasserstrahlvakuum ab. Das Produkt wurde noch heiß abgefüllt.

1. d) Ethylenglykol bzw. Glycerin x Glykolsäure und Milchsäureethylester

Herstellvorschrift:

Siehe 1. a), 1. c).

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 3

Umsetzungsprodukte aus Ethylenglykol / Glycerin mit Milchsäureethylester

Beispiel	Di- bzw. Triol	Molverhältnis Milchsäure- ethylester/ Diol bzw. Triol	Molekular- gewicht (theor.)	Viskosität	Farbe
8	Ethylen- glykol	2 : 1	206	dünnflüssig	gelb
9	"	4 : 1	351	leicht viskos	dunkel
10	"	6 : 1	495	viskos	dunkel
11	"	10 : 1	787	viskos	dunkel
12	Glycerin	6 : 1	525	viskos	dunkel
13	Glycerin	12 : 1	957	hochviskos	dunkel

Tabelle 4

Umsetzungsprodukte aus Ethylenglykol bzw. Glycerin mit Glykolsäure und gleichzeitig
Milchsäureethylester

Beispiel	E	d	a	b	c	t	e	Molver- hältnis a:b:c	Molekular- gewicht (theor.)	Viskosität	Farbe
14	Glykol- säure	Milchsäure- ethylester	Glykol- säure	"	"	Ethylen- glykol	"	5:1:1	424	viskos	gelblich
15	"	"	"	"	"	"	"	4:2:1	438	hochviskos	leicht gelblich
16	"	"	"	"	"	"	"	10:2:1	786	pastenartig	gelblich
17	"	"	"	"	"	"	"	8:4:1	815	pastenartig teilkristallin	gelblich
18	"	"	"	"	"	Glyce- rin	"	5:1:1	454	hochviskos	gelb

1. e) Ethylenglykol/Glycerin x Lactid

55 Herstellvorschrift:

Lactid und Ethylenglykol bzw. Glycerin wurden in einer üblichen Laborapparatur unter Stickstoff und unter

Rühren innerhalb von einer Stunde auf 195 °C erwärmt. Man ließ dann 3 Stunden bei 195 °C reagieren und füllte heiß ab. Als Katalysator war eine Sn-II-Chlorid-Lösung in Ether zugegen (7 ml einer Lösung von 2,5 g SnCl_2 in 1000 ml Ether bei der Umsetzung von 3 Mol Lactid mit einem Mol Ethylenglykol).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 5
Umsetzungsprodukte aus Ethylenglykol bzw. Glycerin mit Lactid

Bei- spiel	Di- bzw. Triol	Molverhält- nis Lactid/ Di- bzw. Triol	Moleku- large- wicht (theor.)	OH-Zahl (gemessen)	Viskosi- tät nach Brook- field	Spin- del	Dreh- zahl (min ⁻¹)	Wasser- löslich- keit	Fließ- fähig- keit
19	Ethylen- glykol	1,5	278	386	0,88 mPa·s	5	50	+	+
20	"	3,0	494	191	50 mPa·s	7	10	-	+
21	"	6,0	926	89,3	8000 mPa·s	7	0,5	-	-
22	"	12,0	1790	45,6"	>8000 mPa·s	7	0,5	-	-
23	Glycerin	1,5	308	487	16,1 mPa·s	5	10	+	+
24	"	3,0	524	275	720 mPa·s	7	1	-	-
25	"	6,0	956	151	8000 mPa·s	7	0,5	-	-

+ = gegeben - = nicht gegeben

2. Umsetzungsprodukte von monofunktionellen Alkoholen mit Hydroxycarbonsäurederivaten

5

a) Monoalkohol x Glykolsäure

Herstellvorschrift:

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit KPG-Rührer mit PTFE-Blatt, Thermometer, N₂-Einleitung und Destilla-
tionsbrücke mit Kühler, Vorlagekolben und Blasenähler wurden alle Edukte vorgelegt. Das Reaktionsgefäß
10 wurde viermal evakuiert, jeweils mit N₂ belüftet und anschließend unter schwachem Stickstoffstrom bis auf
180 °C Badtemperatur aufgeheizt. Bei ca. 80 °C Sumpftemperatur schmolz das Reaktionsgemisch auf.
Danach wurde die Badtemperatur jeweils im Verlauf von 15 Min. um 10 °C erhöht, bis 230 °C erreicht
wurden. Ab 190 °C Badtemperatur (155 °C Sumpftemperatur) destillierte Reaktionswasser ab. Zum Schluß
15 der Reaktion wurden 200 °C Sumpftemperatur erreicht. Dann ließ man das Reaktionsgemisch bis auf 150
°C abkühlen und destillierte unter Wasserstrahlvakuum das restliche H₂O ab. Das Produkt wurde noch heiß
unter Stickstoff abgefüllt. Übliche Gesamtreaktionszeiten betragen 3 bis 4 Stunden.

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 6

Umsetzungsprodukte aus Talgalkohol und Glykolsäure

Beispiel	Edukte / Mol Talg- alkohol	Glykol- säure	Produkteigenschaften Konsistenz, Hydroxylzahl Farbe theor. gef.	Säurezahl
26	1	1	fest, hellbeige	4,8
27	1	2	fest, hellbeige	17,2
28	1	4	fest, hellbeige	24
29	1	8	fest, weiß	37

2. b) Monoalkohol x Milchsäure

Herstellvorschrift:

- Die in der Tabelle 7 angegebenen Mengen Milchsäure und Talgalkohol wurden in einer Laborrührapparatur mit Destillationsbrücke unter Stickstoff innerhalb 6 - 8 Stunden langsam auf 210 - 220 °C aufgeheizt. Dabei destillierten das Reaktionswasser und das Wasser aus der Milchsäure (90 %ig in H₂O) über. Um die Reaktion zu vervollständigen, wurde anschließend auf ca. 150 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur 30

Minuten lang Wasserstrahlvakuum angelegt. Zur Reinigung des Produktes kühlte man auf ca. 90 °C und versetzte mit Bleicherde Tonsil LFF 80 (5 % bezogen auf Milchsäure), ließ 30 Minuten rühren und saugte dann den Ansatz über eine Heißdampfnsuche mit Filterhilfsmittel ab. Es wurde heiß abgefüllt. Als Katalysator wurde Fascat 2001 (0,5 % bezogen auf Milchsäure) eingesetzt.

Tabelle 7

Umsetzungsprodukte aus Talgalkohol und Milchsäure

Beispiel	Edukte / Mol Talg- alkohol	Milch- säure	Reaktions- wasser	Hydroxylzahl theor.	Säure- zahl gef.	Konsistenz und Farbe
30	1	1	100 %	167	169,1	1,9 wachsartig-weich, weiß
31	1	2	100 %	137,5	142,5	11,7 wachsartig-weich, weiß
32	1	4	100 %	101,6	116,7	28,7 wachsartig-weich, weiß

2. c) Monoalkohol x Milchsäureethylester

Herstellungsvorschrift:

In einer wie unter 2 a) beschriebenen Apparatur wurden Talgfettalkohol und Milchsäureethylester vorgelegt, viermal evakuiert, jeweils mit Stickstoff belüftet und anschließend unter schwachem N_2 -Strom bis auf 160 °C Badtemperatur aufgeheizt. Sobald bei ca. 60 °C Sumpftemperatur das Reaktionsgemisch aufgeschmolzen war, wurden pro Mol Milchsäureethylester 340 mg einer 30 gew.-%igen Lösung von $NaOCH_3$ in Methanol hinzugegeben. Danach heizte man langsam weiter auf, bis bei ca. 190 °C Badtemperatur (ca. 150 °C Sumpftemperatur) erstmals Ethanol überdestillierte. Die Badtemperatur wurde allmählich bis auf 230 °C erhöht. Als kein Ethanol mehr überdestillierte, ließ man das Reaktionsgemisch bis kurz oberhalb der Kristallisationstemperatur abkühlen und evakuierte dann durch Wasserstrahlvakuum. Man heizte wieder langsam bis 150 °C auf und destillierte so das restliche Ethanol im Wasserstrahlvakuum ab. Das Produkt wurde noch heiß abgefüllt.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 7 a

Umsetzungsprodukte aus Talgalkohol und Milchsäureethylester

Beispiel	E d u k t e / M o l	Talg- alkohol	Milchsäure- ethylester	Konsistenz/ Farbe	Produkteigenschaften			
					Ausbeute abdest.	Hydroxylzahl theor.	Säure- zahl gef.	Säure- zahl
33	1	1	1	fest, hellgelb	98	168,9	176,9	0,3
34	1	1	2	fest, hellgelb	100	138,9	151,3	0,4
35	1	1	4	flüssig mit Kristallbrei, schmierig braun	100	102,3	145,6	1,5
36	1	1	8	dünflüssig, schwarz	96	67,1	-	-

2. d) Monoalkohol x Lactid

Herstellvorschrift:

In einer wie unter 1. a) beschriebenen Apparatur wurden Alkohol, Lactid und pro Mol Lactid 2,3 ml einer Lösung von 2,5 mg SnCl_2 pro ml Ether zusammengegeben. Die Apparatur wurde viermal evakuiert und mit

Stickstoff belüftet. Unter schwachem Stickstoffstrom wurden die Komponenten innerhalb von 1 Stunde aufgeheizt bis auf 190 bis 195 °C. Anschließend ließ man noch 3 bis 3,5 Stunden bei 190 bis 195 °C reagieren und füllte dann noch heiß ab.

Tabelle 8

Umsetzungsprodukte aus Monoalkoholen und Lactid

Beispiel	E d u k t e	Produkteigenschaften
	Alkohol (je 1 Mol) (Mol)	Lactid Konsistenz, Farbe Hydroxylzahl theor. gef.
37	Decanol	0,5 flüssig, farblos 244 239
38	Decanol	2 flüssig, farblos 126 117
39	Talgfett- alkohol	0,5 wachsartig, weiß 167 169
40	Talgfett- alkohol	1 wachsartig, weiß 137 143
41	Talgfett- alkohol	2 wachsartig, weiß 112 107
42	Talgfett- alkohol	1 wachsartig, weiß 67 73
43	Behenyl- alkohol	0,5 fest, farblos, trübe 142 132
44	Behenyl- alkohol	2 fest, farblos, trübe 92 88

3. Umsetzungsprodukte von Dicarbonsäuren mit Hydroxycarbonsäuren

Herstellvorschrift:

In einem Dreihalskolben mit Rührer und Destillationsbrücke werden Dicarbonsäure und Hydroxycarbonsäure vorgelegt. Unter Stickstoff wird schnell auf 150 °C und dann im Verlauf von 6 Stunden von 150 auf 200 °C hochgeheizt. Dabei spaltet sich bereits der größte Teil des Reaktionswassers, der den Umsatz

der Esterkondensation anzeigt, ab. Man läßt den Ansatz auf etwa 150 °C abkühlen, evakuiert vorsichtig auf 10 Torr und vervollständigt den Umsatz bei 200 °C und 10 Torr. Das Produkt wird heiß unter Stickstoff abgefüllt. Die Zusammensetzung der Ansätze und die Oligomereigenschaften sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9

Umsetzungsprodukte aus Adipinsäure und Glykolsäure

Beispiel	E d u k t e		Ausbeute Reaktionswasser %	Beschaffenheit
	Glykolsäure Mol	Adipinsäure Mol		
45	1	1	99	wachsartig, fest
46	1,5	1	90	pastenartig, weich
47	2	1	99	pastenartig, weich
48	2,5	1	95	wachsartig, weich
49	3	1	98	wachsartig, weich
50	4	1	96	wachsartig, weich
51	5	1	93	wachsartig, hart
52	5,5	1	91	wachsartig, hart
53	6	1	92	wachsartig, hart
54	20	1	92	wachsartig, sehr hart

4. Umsetzungsprodukte von Glycerin mit Hydroxycarbonsäuren und Fettsäuren

Herstellvorschrift:

- Die in den Tabellen 10 - 12 angegebenen Mengen der Edukte wurden in einer Laborrührapparatur mit
- 5 Destillationsbrücke unter Stickstoff innerhalb 5 Stunden langsam auf 210 - 220 °C aufgeheizt. Als Katalysator wurde Fascat 2001 (0,5 % bezogen auf Milchsäure) eingesetzt. Dabei destillierte sowohl das Reaktionswasser als auch das Wasser aus der eingesetzten Milchsäure (90 %ig in H₂O) über.
- Um die Reaktion zu vervollständigen, wurde im Anschluß auf ca. 150 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur 30 Minuten lang Wasserstrahlvakuum angelegt. Zur Aufarbeitung des Produktes kühlte man auf
- 10 ca. 120 °C ab und versetzte mit Bleicherde Tonsil LFF 80 (5 % bezogen auf Milchsäure), ließ 30 Minuten rühren und saugte dann den Ansatz über eine Heißdampfnutsche mit Filterhilfsmittel ab. Das Produkt wurde heiß abgefüllt.

Einzelheiten der Laboransätze und Produkteigenschaften sind in den Tabellen 10 - 12 zusammengefaßt.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 10
 Umsetzungsprodukte aus Glycerin, Glykolsäure, Fettsäure

Bei- spiel	Umsetzungsprodukt aus:	Verh. in Mol	Reaktions- wasser %	Säure- zahl	Hydroxyl- zahl	Aussehen	löslich in
55	Glycerin/Glykolsäure/ Behensäure	1:3:3	97,8	38	27	gelblich, sehr hart, spröde	-
56	"	1:12:3	91,3	54	71	bräunlich-beige, sehr hart, spröde	-
57	Glycerin/Glykolsäure/ Palmitinsäure	1:3:3	94,4	46	25	gelblich, hart, spröde	Aceton
58	"	1:12:3	90,4	79	-	bräunlich-beige, etwas weicher, aber noch spröde	-
59	Glycerin/Glykolsäure/ Ölsäure	1:3:3	91,0	43	35	dunkelbraun, trüb leicht viskos	n-Hexan
60	"	1:12:3	89,6	62	5	mittelbraun, pastenartig	-
61	Glycerin/Glykolsäure/ Linolsäure	1:3:3	87,5	41	31	hellbraun, klar, leicht viskos	n-Hexan
62	"	1:12:3	87,8	67	-	hellbraune Paste	-

Tabelle 11

Umsetzungsprodukte aus Glycerin, Milchsäure, Fettsäure						
Bei- spiel	Umsetzungsprodukt aus:	Verh. in Mol	Reaktions- wasser %	Säure- zahl	Hydroxyl- zahl	Aussehen löslich in
63	Glycerin/Milchsäure/ Behensäure	1:3:3	95,8	38	31	gelblich, hart extrem spröde
64	Glycerin/Milchsäure/ Behensäure	1:12:3	100	55	32	hellbraun, hart, spröde
65	Glycerin/Milchsäure/ Palmitinsäure	1:3:3	100	42	32	beige, hart, spröde
66	"	1:12:3	100	55	31	bräunlich-gelb, viskos, mit star- ker Kristallbil- dung
67	Glycerin/Milchsäure/ Ölsäure	1:3:3	99,3	42	34	hellbraun, klar, leicht viskos
68	"	1:12:3	100	59	27	mittelbraun, klar, viskos
69	Glycerin/Milchsäure/ Linolsäure	1:3:3	95,9	45	40	gelb, klar, leicht viskos
70	"	1:12:3	100	67	50	hellbraun, klar, viskos

Tabelle 12

Umsetzungsprodukte aus Glycerin, Glykolsäure, Milchsäure, Fettsäure

Bei- spiel	Umsetzungsprodukt aus:	Mol Verh. in	Reaktions- wasser	Säure- zahl	Hydroxyl- zahl	Aussehen	löslich in
71	Glycerin/Glykolsäure/ Milchsäure/Behensäure	1:6:6:3	96,9	58	15	bräunlich, hart, spröde	-
72	Glycerin/Glykolsäure/ Milchsäure/Palmitin- säure	1:6:6:3	100	66	17	bräunlich-gelb, hart	n-Hexan
73	Glycerin/Glykolsäure/ Milchsäure/Ölsäure	1:6:6:3	100	66	-	dunkelbraun, klar, hochviskos	Ethanol
74	Glycerin/Glykolsäure/ Milchsäure/Linolsäure	1:6:6:3	100	65	-	mittelbraun, schwach trüb, viskos	Ethanol

5. Umsetzungsprodukte von Homo-und Difettsäureglyceriden mit Lactid

5

Herstellvorschrift:

Die in den Tabellen 13 und 14 angegebenen Mengen Lactid und Fettsäureglycerid wurden in einer üblichen Laborapparatur unter Stickstoff und Rühren innerhalb 1 Stunde auf 195 °C erwärmt.

Man ließ 4 Stunden bei 195 °C reagieren und füllte heiß ab.

10 Als Katalysator war eine Sn-IV-Chlorid-Lösung in Ether verwendet (2,3 ml einer 0,25 %igen Lösung von SnCl₄-Ether pro Mol Lactid).

Einzelheiten der Laboransätze und Produkteigenschaften sind in den Tabellen 13 und 14 zusammengefaßt.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 13

Umsetzungsprodukte von Glycerinmonoestern und Lactid

Beispiel	Umsetzungsprodukt aus Lactid und:	Mole Lactid/ Oil-Equivalent	Aussehen und Konsistenz
75	Glycerinmonostearat	0,5 : 1	weiß und fest
76	"	1 : 1	weiß und fest
77	"	2 : 1	weiß und fest
78	Glycerinmonooleat	0,5 : 1	mittelbraun, klar, leicht viskos
79	"	1 : 1	mittelbraun, klar, viskos
80	"	2 : 1	mittelbraun, klar, hochviskos

Tabelle 14Umsetzungsprodukte von Glycerinmhoestern und Lactid

Beispiel	Umsetzungsprodukt aus Lactid und:	Mole Lactid/ Oil-Equivalent	Aussehen und Konsistenz
81	Glycerindioleat	0,5 : 1	hellbraun, klar, dünnviskos
82	"	1 : 1	hellbraun, klar, dünnviskos
83	"	2 : 1	hellbraun, klar, leicht viskos

Tabelle 15
 Umsetzungsprodukte von Glycerindiestern und Lactid

Beispiel	Umsetzungsprodukt aus Lactid und:	Mole Lactid/ OH-Äquivalent	Aussehen und Konsistenz
84	Glycerindiöleat	4 : 1	mittelbraun, klar, viskos
85	"	8 : 1	hellbraun, stark trüb, fest
86	"	16 : 1	hellbraun, stark trüb, fest

Tabelle 16

Umsetzungsprodukte von Glycerinmonoestern und Lactid

Beispiel	Umsetzungsprodukt aus Lactid und:	Mole Lactid/ OH-Equivalent	Aussehen und Konsistenz
87	Glycerinmonooleat	4 : 1	mittelbraun, klar, hochviskos
88	"	8 : 1	hellbraun, klar, hochviskos
89	"	16 : 1 "	gelblich, klar, hochviskos bis fest

Die nachfolgende Tabelle 17 zeigt die Eignung von erfindungsgemäßen Oligohydroxycarbonsäurederivaten (OHCS) zur Konfektionierung mit praxis- und handelsüblichen Desinfektionsmitteln für die unterschiedlichsten Anwendungen insbesondere auf dem Gebiet der Haut-, Schleimhaut- und/oder Wunddesinfektion. Als geeignete Wirkstoffe sind hier beispielsweise zu nennen Halogene und halogenhaltige Präparate, z.B. Jodpräparate, organische Schwermetallverbindungen, quartäre Ammoniumverbindungen,

Guanidinderivate, Aldehyde, oxidierende Verbindungen, azide Verbindungen und dergleichen. Die ausgewählten flüssigen OHCS lassen sich zum überwiegenden Teil schon ohne Lösungsmittel mit diesen antimikrobiellen Wirkstoffen mischen. In seltenen Fällen wird die Mischbarkeit erst unter Zuhilfenahme von üblichen Lösungsmitteln, insbesondere Alkoholen erreicht.

5 Zur Demonstration der Möglichkeiten wurde für einige Beispiele eine Auswahl an desinfizierenden Wirkstoffen getroffen:

Die Mischbarkeit der binären Systeme (99 Gewichtsprozent OHCS, 1 Gewichtsprozent antimikrobieller Wirkstoff) wurde jeweils im Reagenzglas bestimmt.

Beurteilung: + : mischbar ohne Sedimentbildung

10 -: nicht mischbar.

Zur Bestimmung der ternären Mischbarkeit wurden OHCS (89 Gewichtsprozent), Lösungsmittel (10 Gewichtsprozent) und antimikrobieller Wirkstoff (1 Gewichtsprozent) wie oben gemischt und beurteilt.

Saccharin - vorgeschlagen als Sekretabsorber - ist mit 5 Gewichtsprozent in allen flüssigen OHCS bis auf das Material des Beispiels 62 löslich.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle 17

Mischbarkeit flüssiger OHCS mit antimikrobiellen Wirkstoffen, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme von Lösungsvermittlern

O H C S	a n t i m i k r o b i e l l e W i r k s t o f f e						
	Chlorhexi- dinlsg. (20 %ig)	Dodigen 1611 (QAV 50 %ig)	Glyoxal (40 %ig)	H ₂ O ₂ (35 %ig)	Irgasan DP 300 (100 %ig, Pulver)	Milchsäure (90 %ig)	Carbamid (100 %ig, Pulver)
gem. Bsp. 2	-	+	+	-	+	+	+
geeignete Lösungsmittel	-	Ethanol Isopropanol n-Propanol Propylen- glykol Dowanol Glycerin	Ethanol Isopropanol n-Propanol Propylen- glykol Dowanol Glycerin	-	Ethanol Isopropanol n-Propanol Propylen- glykol Dowanol Glycerin	Ethanol Isopropanol n-Propanol Propylen- glykol Dowanol Glycerin	Ethanol Isopropanol n-Propanol Propylen- glykol Dowanol Glycerin
gem. Bsp. 8	+	+	+	+	+	+	+
geeignete Lösungsmittel		Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, Propylenglykol, Dowanol, Glycerin					

Fortsetzung Tabelle 17

Mischbarkeit flüssiger OHCS mit antimikrobiellen Wirkstoffen, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme von Lösungsvermittlern

OHCS	antimikrobielle Wirkstoffe						
	Chlorhexidinlg. (20 %ig)	Dodigen 1611 (QAV 50 %ig)	Glyoxal (40 %ig)	H ₂ O ₂ (35 %ig)	Irgasan DP 300 (100 %ig, Pulver)	Milchsäure (90 %ig)	Carbamid (100 %ig, Pulver)
gem. Bsp. 14	+	+	+	+	+	+	+
geeignete Lösungsmittel	Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, Propylenglykol, Dowanol, Glycerin						
gem. Bsp. 69	-	+	-	-	+	-	+
geeignete Lösungsmittel	-	Ethanol Isopropanol n-Propanol Dowanol	n-Propanol Dowanol	Dowanol	Ethanol Isopropanol n-Propanol	-	Ethanol Isopropanol n-Propanol Dowanol

In den nachfolgenden Beispielen 90 bis 100 sind Wirkstoffzusammensetzungen für Desinfektionsmittel verschiedenartigster Anwendungsgebiete unter Verwendung der erfindungsgemäßen OHCS angegeben.

5

10

15

Händedesinfektionsmittel

Beispiel 90

20	Ethanol (MEK vergällt)	46,0
	Isopropanol	27,0
	Benzylalkohol	1,0
	Wasserstoffperoxid	0,1
25	C 8/12-Fettsäureglycerid	0,5
	Parfüm	0,2
	OHCS gemäß Beispiel 8	25,0
30	Wasser	Rest

Hautdesinfektionsmittel

35

Beispiel 91

Beispiel 92

	Isopropanol	50,0	40,0
	Chlorhexidindigluconat	0,5	0,5
	Wasserstoffperoxid	0,45	0,45
40	C 8/12-Fettsäureglycerid	0,5	0,5
	Saccharin	-	5,0
	Parfüm	0,1	0,1
45	OHCS gemäß Beispiel 8	25,4	30,4
	Wasser	Rest	Rest

50

55

5

Schleimhautdesinfektionsmittel

	<u>Beispiel 93</u>	<u>Beispiel 94</u>
10 Ethanol (MEK verg.)	20,0	20,0
Irgasan DP 300	-	0,3
Chlorhexidindigluconat	0,3	-
15 Wasserstoffperoxid	0,5	0,5
Milchsäure	0,2	-
Rizinusöl + 40 EO (hydriert)	0,1	-
20 Propylenglykol	-	3,0
OHCS gem. Beispiel 14	6,0	-
OHCS gem. Beispiel 8	-	10,0
25 Wasser	Rest	Rest

Wunddesinfektionsmittel, flüssig

	<u>Beispiel 95</u>	<u>Beispiel 96</u>	<u>Beispiel 97</u>
30 Ethanol (MEK verg.)	20,0	20,0	-
Chlorhexidindigluconat	0,3	0,3	-
35 Irgasan DP 300	-	-	3,0
Wasserstoffperoxid	0,5	0,5	-
Milchsäure	0,2	0,2	10,0
40 Rizinusöl + 40 EO(hydriert)	0,1	-	-
Phenylsalicylate	0,1	-	-
Glycerin	-	-	5,0
45 Vitamin E	-	-	0,5
Melissa officinalis	1,0	-	-
OHCS gem. Beispiel 14	4,0	-	-
OHCS gem. Beispiel 8	-	85,0	-
50 OHCS gem. Beispiel 8	-	-	20,0
Wasser	Rest	Rest	Rest

55

Wunddesinfektionsmittel, pulverförmig

5

	Beispiel 98	Beispiel 99	Beispiel 100
Percarbamid	2,0	3,0	-
10 Milchsäure	15,0	-	15,0
Saccharin	5,0	-	-
Oxoferin	-	0,2	-
16 Irgasan DP 300	-	-	2,0
OHCS gem. Beispiel 58	78,0	-	-
OHCS gem. Beispiel 65	-	96,8	-
20 OHCS gem. Beispiel 54	-	-	83,0

Verweilzeit-Bestimmung

Die nachfolgend in Tabelle 18 aufgezählten 16 oligomeren Hydroxycarbonsäurederivate der Erfindung wurden in einem in-vitro-Test untersucht. Die Testsubstanzen wurden dabei auf die excidierte Rückenhaut haarloser Ratten aufgetragen und die so behandelte Haut über einen Zeitraum von insgesamt 24 Stunden auf eine Diffusionskammer nach SCHÄFER/STÜTTGEN gelegt, wobei die Dermis mit physiologischer Kochsalzlösung (Kammerwasser) umspült wurde. Die Diffusionskammer wurde auf 35 °C temperiert. In allen Versuchen wurden ca. 60 mg der Prüfsubstanz auf eine kreisrunde Applikationsfläche von 1,77 cm² - entsprechend der Fläche der Kammeröffnung - aufgetragen. Pastenförmige Hydroxycarbonsäuren wurden zur Viskositätsminderung zuvor auf dem Wasserbad auf ca. 60 °C erwärmt. Die Prüfsubstanz wurde mit einem Mikrospatel auf der Hautfläche verrieben und das Hautstück auf die Kammeröffnung der auf 35 °C erwärmten Glaskammer gelegt. Die Cutis-Seite der Haut befand sich während der Versuchsdauer (24 Stunden) in Kontakt mit der Kammerflüssigkeit (physiologische Kochsalzlösung), die mittels Magnetprüfer ständig bewegt wurde.

Die Hautstücke wurden im Verlauf von 8 Stunden stündlich von 2 Mitarbeitern optisch nach folgenden Kriterien hinsichtlich der aufgetragenen Testsubstanzen begutachtet:

Verlust an Glanz / Austrocknung

Farbänderung

40 Farbtintensitätsänderung -

Ausbreitung über die behandelte Fläche hinaus.

Zur Nachkontrolle wurden die Hautstücke 24 Stunden auf der Kammeröffnung belassen.

Die nachfolgende Tabelle 18 faßt die Untersuchungen und die dabei erhaltene optische Beurteilung zusammen.

45

50

55

Tabelle 18

Substanz Beispiel	Viskosität	Farbe	Applikations- menge (mg/cm ²)	optische Beurteilung
4	mittel	weiß	59,5	keine Ausbreitung, kein Glanzverlust
5	mittel	weiß	28,5	keine Ausbreitung, kein Glanzverlust
18	mittel	weiß	30,7	keine Ausbreitung, kein Glanzverlust
23	mittel	weiß	34,7	keine Ausbreitung, kein Glanzverlust
25	Paste	weiß	27,6	keine Ausbreitung, kein Glanzverlust
32	mittel	weiß	29,2	keine Ausbreitung, kein Glanzverlust
30	Paste	weiß	30,3	nach 1-7 h abnehmender Glanz, nach 24 h matt
67	niedrig	gelb	37,9	nach ca. 3 h Ausbreitung
68	mittel	gelb	32,2	keine Ausbreitung, kein Glanzverlust
74	mittel	gelb	32,3	nach ca. 3 h leichte Ausbreitung
70	niedrig	gelb	40,1	keine Ausbreitung, kein Glanzverlust
80	hoch	gelb	40,7	keine Ausbreitung, kein Glanzverlust
83	niedrig	gelb	28,7	leichte Ausbreitung nach 2 h
89	Paste	gelb	29,8	leichtes Austrocknen nach 6 h
86	Paste	gelb	38,0	keine Ausbreitung, kein Glanzverlust
77	Paste	weiß	36,0	keine Ausbreitung, kein Glanzverlust

Ansprüche

1. Verwendung von fließfähigen bis festen oligomeren Estern der Milchsäure und/oder der Glykolsäure und ihren dermatologisch verträglichen Derivaten als resorbierbarer Träger und/oder Filmbildner in Mitteln zur Abdeckung unverletzter und/oder verletzter Bereiche menschlicher oder tierischer Haut.
2. Ausführungsform nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß Oligomere mit einem mittleren Oligomerisationsgrad bis zu etwa 100, vorzugsweise bis zu etwa 50 und insbesondere bis etwa 35 verwendet werden.
3. Ausführungsform nach Ansprüchen 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, daß oligomere Milchsäure- und/oder Glykolsäureester verwendet werden, die über Estergruppen mit anderen über Hydroxyl- und/oder Carboxylgruppen reaktiven Komponenten verknüpft sind.
4. Ausführungsform nach Ansprüchen 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß die oligomeren Milchsäure- und/oder Glykolsäureester mit ein- und/oder multifunktionellen Alkoholen und/oder ein- und/oder multifunktionellen Carbonsäuren verknüpft sind, die im Fall der multifunktionellen Alkohole bevorzugt bis zu vier Hydroxylgruppen aufweisen.
5. Ausführungsform nach Ansprüchen 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, daß oligomere Umsetzungsprodukte von Milchsäure und/oder Glykolsäure bzw. ihren reaktionsfähigen Derivaten mit monofunktionellen Alkoholen bis zu 22 C-Atomen insbesondere bis zu 18 C-Atomen verwendet werden.
6. Ausführungsform nach Ansprüchen 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, daß oligomere Umsetzungsprodukte von Milchsäure und/oder Glykolsäure bzw. ihren reaktiven Derivaten mit Di- und/oder Triolen und/oder deren reaktionsfähigen Derivaten, insbesondere deren Teil- und/oder Vollestern mit Carbonsäuren verwendet werden.
7. Ausführungsform nach Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, daß oligomere Milchsäure und/oder Glykolsäure enthaltende Glycerinester verwendet werden, die auch körperverträgliche Monocarbonsäuren enthalten können.
8. Ausführungsform nach Ansprüchen 6 und 7 dadurch gekennzeichnet, daß oligomere Milchsäure- und/oder Glykolsäure-Reste enthaltende Umsetzungsprodukte von Mono-, Di- und/oder Tri-fettsäureglyceriden mit Milchsäure und/oder Glykolsäure bzw. ihren reaktiven Derivaten verwendet werden.
9. Ausführungsform nach Ansprüchen 6 bis 8 dadurch gekennzeichnet, daß mit oligomeren Milchsäure- und/oder Glykolsäure-Resten modifizierte natürliche und/oder synthetische Fette, Wachse und/oder Öle verwendet werden.
10. Ausführungsform nach Ansprüchen 1 bis 9 dadurch gekennzeichnet, daß ölige bis viskos-pastös verstreichbare oligomere Umsetzungsprodukte verwendet werden.
11. Ausführungsform nach Ansprüchen 1 bis 9 dadurch gekennzeichnet, daß wachstartig bis hart-feste oligomere Umsetzungsprodukte verwendet werden, die insbesondere auch als Pulver oder in Form flüssig-emulgierter Massen - bevorzugt als Puder oder in wäßriger Aufbereitung - eingesetzt werden können.
12. Ausführungsform nach Ansprüchen 1 bis 11 dadurch gekennzeichnet, daß oligomere Träger und/oder Filmbildner mit einem Gehalt an freien Carboxylgruppen verwendet werden.
13. Ausführungsform nach Ansprüchen 1 bis 12 dadurch gekennzeichnet, daß Träger bzw. Filmbildner der angegebenen Art eingesetzt werden, deren Permanenz (Verweilzeit auf der Haut als feststellbarer Film) durch den Oligomerisierungsgrad der Umsetzungsprodukte geregelt ist.
14. Ausführungsform nach Ansprüchen 1 bis 13 dadurch gekennzeichnet, daß die oligomeren Träger und/oder Filmbildner in Abmischung mit Wirkstoffen zur Behandlung von Haut und/oder Körper, z. B. in Abmischung mit hautpflegenden, regenerierenden, desinfizierenden, die Haut-Neubildung anregenden bzw. anderen Wundversorgungsmitteln und/oder zusammen mit pharmakologisch wirksamen Wirkstoffen verwendet werden.

50

55